Prof. CAMILLO BOZZOLO

Direttore della R. Clinica Medica di Torino

DELLE FEBBRI DI ORIGINE NASCOSTA

RELAZIONE

al XIV Congresso di Medicina Interna

Ottobre 1904.

ROMA
CROMO-TIPOGRAFIA RIPAMONTI E COLOMBO
Via della Missione n. 3

1905

Prof. CAMILLO BOZZOLO
Direttore della R. Clinica Medica di Torino

DELLE FEBBRI DI ORIGINE NASCOSTA

RELAZIONE

al XIV Congresso di Medicina Interna

Ottobre 1904.

ROMA
CROMO-TIPOGRAFIA RIPAMONTI E COLOMBO
Via della Missione n. 3

1905

In una comunicazione che ebbi il piacere di fare nello scorso anno al Congresso di Medicina interna tenutosi in Padova, tentai di trattare sommariamente un argomento che è nella mente di tutti i medici pratici, e che io intitolai « delle febbri di origine nascosta», ossia di quelle febbri, specialmente di lunga durata, nelle quali malgrado il più attento esame degli organi durante la vita del paziente, e talora anche dopo morte, non si riesce di scoprire la causa; ovvero anche di quelle febbri la cui origine ci rimane ignota per un lungo periodo di tempo, mentre ad un certo punto del decorso della malattia soltanto, appaiono i sintomi delle localizzazioni negli organi del processo in corso.

Dissi allora che io non intendeva che di esporre un abbozzo dello studio di tale importantissimo argomento, e avrei sperato che qualche giovane più valente e meno di me gravato di cure, vi si potesse dedicare per poterlo svolgere ampiamente quest'anno.

Ma, poichè i Colleghi del Consiglio di Direzione dei nostri Congressi vollero che la relazione intorno a tale argomento fosse trattata da me, io procurerò di esporre lo stato della questione e, chiedendovi venia se sarò incompleto, spero che molti di Voi, col corredo delle vostre osservazioni, vorranno venirmi in aiuto.

Nella classificazione che io tentai di queste febbri distinsi:

1° — Le forme con localizzazioni che non possono, generalmente, riconoscersi che all'autopsia, quali ad esempio alcune forme di endocardite ulcerosa.

2° — Forme nelle quali la localizzazione appare, ma assai tardiva, ad esempio, con tumefazioni ghiandolari, e nelle quali talora il rapporto tra la febbre e il fatto anatomico apparente, sebbene evidente, riesce tuttavia di difficile interpretazione.

Citai a questo proposito le febbri ricorrenti pseudoleucemiche e le febbri leucemiche. Si comprende però come questo gruppo sia abbondante e quindi frequente a riscontrarsi nella pratica, e come le localizzazioni possano essere della più svariata natura, talchè anzi le febbri che ne originano possono talora entrare piuttosto nel dominio di un altro gruppo.

Infatti il focolaio di origine può essere piccolissimo, profondamente nascosto, come nel caso ad esempio di piccoli focolai prostatici consecutivi a gonorrea od a manovre nell' uretra. (Un medico che esercita in paese malarico è curato di ristringimento uretrale con le candelette. È dimesso guarito dalla sezione chirurgica, e si reca in uno stabilimento di cura balnearia in montagna. Si sviluppa una febbre intermittente che dura due mesi; le urine sono pulite. Si esamina la prostata e la si trova un po' aumentata di volume, si fa il massaggio della prostata, esce qualche goccia di pus dall'uretra, la febbre scompare definitivamente). O non c'è focolaio propriamente detto, come nel caso di talune febbri di origine uretrale che, senza che si accompagnino a grossolane alterazioni delle urine, persistono fino a che non venga operato un eventuale stringimento. Casi simili ognuno di Voi avrà osservato, e giustamente il Silvestrini vi richiamava la nostra attenzione anche al Congresso dello scorso anno. Così dicasi di certe piccolissime raccolte nei pressi dell'ano che provocano periodi febbrili alternati a periodi di apiressia in rapporto con le alternative di ripienezza e di svuotamento dei piccolissimi recessi. (Ne osservai un caso interessantissimo in un nostro valentissimo poeta, che soffrì a lungo di questo genere di febbre la quale, per essere egli affetto da catarro bronchiale cronico con enfisema, venne interpretata dai medici come legata al catarro bronchiale, e che, in seguito al mio consiglio, guarì mercè una insignificante operazione chirurgica). Così dicasi di certi stati febbrili legati a raccolte occulte nell' antro di Higmoro, e via via gli esempi si potrebbero moltiplicare all'infinito.

Heubner, che pure si occupò degli stati febbrili di lunga durata e che sono di origine oscura, prende anche egli in considera-

zione specialmente i casi di endocardite settica cronica e i casi di pielite in individui giovani.

Ed il Lenhartz, nella sua Clinica generale delle malattie settiche, a proposito della sepsi, sulla quale dovrò fra poco chiamare la vostra attenzione, parte dalle stesse considerazioni quando divide la sepsi in sepsi e sepsi metastatizzante.

3° — Però, ritornando al gruppo testè accennato, io faceva notare come un'analogia molto grande colle febbri di origine leucemica e pseudoleucemica la offrano le febbri che possono chiamarsi ghiandolari, nelle quali la tumefazione di una o poche ghiandole del collo e la febbre, costituiscono tutto il quadro morboso, e che ben di frequenti assumono poi i caratteri del cosidetto tifo tubercolare, su cui dovrò pure ritornare o, se vuolsi, della febbre pretubercolare.

Mya, nella sua pregevole pubblicazione sulle febbri protratte di oscura origine nei bambini e sulle quali ci riferì anche al Congresso di Padova dello scorso anno, ci comunicò le sue osservazioni intorno ad uno stato febbrile che dura a lungo nei bambini, legato ad una ipertrofia delle tonsille e che non cessa se non colla ablazione di queste.

4° — Ad un quarto gruppo io assegnai le febbri che, per analogia, chiamai « Febbri precancerose ».

Sebbene per tali - a proprio dire, - si dovrebbero intendere quelle febbri le quali si manifestano quando il tumore non è ancora accessibile al nostro esame e quando gli altri sintomi che gli sono caratteristici mancano ancora, esse si debbono naturalmente connettere allo sviluppo del tumore nel profondo, e sono in stretto rapporto con quelle che insorgono quando il cancro è manifesto pei suoi sintomi e che noi frequentemente osserviamo ad esempio nel cancro del fegato, degli organi genitali femminili, nonchè nei sarcomi, specialmente nei sarcomi addominali.

Già dissi che tale febbre ha bene spesso il tipo della febbre intermittente accessionale, così da essere erroneamente interpretata come una febbre di origine malarica, che però, a differenza di questa, non cede alla somministrazione della chinina, e che, già notata da Wunderlich, fu più tardi illustrata da Hampeln e più recentemente da Freudweiler.

Questi, in 475 casi di cancro della Clinica di Zurigo, trovò nel 25 per cento circa febbre non legata a complicazioni; nell'1,5 per

cento febbre continua, per lo più febbre remittente o intermittente, talora a tipo malarico; in alcuni casi febbre remittente a tipo inverso. In molti casi si trattava bensì di carcinoma ulcerato, ma in 14 dei 64 protocolli di sezione, mancava ogni segno di ulcerazione.

Sebbene i citati autori avvertano che sono specialmente i carcinomi dello stomaco che offrono occasione di osservarla, essa è anche, secondo me, frequente in quelli del fegato; e i ginecologi sanno che nei tumori ovarici ed uterini il fatto non è raro. Parecchi anni or sono, ebbi occasione di osservare un caso molto interessante del genere in un giovane ufficiale nel quale la febbre perdurando da parecchi mesi, erano state fatte le più varie supposizioni diagnostiche, soffermandosi però i medici con predilezione - come da loro si suole - specialmente sulla probabile origine intestinale della febbre, applicando di conseguenza la così detta disinfezione intestinale. Accolto il paziente nella mia clinica, dopo la degenza di poco più di un mese, manifestò qualche segno che mi permise di sospettare la presenza di un tumore mediastinico. (I raggi X non erano ancora stati scoperti, o quanto meno, applicati alla diagnosi medica). Il sospetto divenne presto certezza, e, malgrado che, trattandosi di un ammalato accolto in camera a pagamento non sia stata permessa l'autopsia, non dubito essersi trattato di cancro o di sarcoma del mediastino.

A conferma di quella mia osservazione torna una pubblicazione fatta nel 1901 da Witthauer nella *Münchener Med. Wochenschr.* e intitolata: « Febbre intermittente come sintomo di un tumore mediastinico ». In un caso di sarcoma del mediastino anteriore Witthauer notò, per la durata di cinque mesi, un tipo speciale di febbre. Dopo tre, al massimo quattro, giornate afebbrili, la temperatura saliva a 39°-40°, nel giorno seguente cadeva a 38°, nel terzo giorno alla norma.

A questo proposito citerò un caso il quale sebbene non appartenga alle febbri pure da tumore, è occorso quest'anno scolastico scorso nella mia clinica di Torino in un notaio di 42 anni di una città di quella provincia, immune da malaria, robusto, esente da labi, e solo piuttosto amante del vino, il quale dai 26 ai 36 anni aveva sofferto di febbre ad accessi distanziati intercorrenti, e, secondo lui, anche di ripetuti attacchi d'influenza; e tre anni prima della malattia di cui si tratta, di disuria, con qualche accesso febbrile.

Da quattro mesi prima di entrare in clinica, parve al paziente di aver di nuovo un po' di febbre, ma non ne fece caso, finchè la sua attenzione fu richiamata dal colore sanguigno che, ad intervalli, assumeva la sua urina. Nella clinica entrò in principio di marzo, ma la febbre datava sicuramente dal principio di gennaio, oscillando fra 37°, 37,5 e 39° ascellari. Lagnavasi talora di senso di addolentatura al fianco destro.

Quando entrò in clinica era notevolmente anemico causa le ripetute e talora abbondanti ematurie, colla quantità di emoglobina ridotta della metà, mentre i globuli rossi erano poco più di 3.000.000, e i bianchi di 12.000. L'ematuria si manifestava sempre ad intervalli, e quando il sangue nelle urine mancava, vi si trovavano leucociti in discreta quantità, molti liberi, e non pochi disposti a gruppi, qualche cellula renale, mai cilindri. Tanto dalle urine prese colle debite cautele antisettiche, quanto del sangue circolante, il prof. Fornaca, cui era stato particolarmente affidato il malato, una settimana dopo l'ingresso in clinica, potè isolare un microorganismo di cui dirò più sotto.

La febbre quotidiana a tipo intermittente o fortemente remittente vespertino raggiungeva i 39°-39°,8, l'accesso non mancò mai nemmeno un giorno. La diagnosi, oscillante a tutta prima fra calcolo e tumore del rene, fu presto decisa per il tumore - cancro o sarcoma. -

Malgrado la cistoscopia, fatta da uno specialista, ci lasciasse nell'imbarazzo circa il lato dal quale provenisse la emorragia e il cateterismo degli ureteri non si sia potuto praticare, il metodo del massaggio del rene secondo Giordano ed altre considerazioni, fecero diagnosticare a destra la sede del tumore.

In conseguenza, l'ematuria accessionale e la febbre datando da quasi quattro mesi, resistente ai mezzi medici, fu decisa la nefrectomia, che venne eseguita dal collega prof. Carle.

Ad onta di gravi accidenti operatorii, il malato sopportò egregiamente la esportazione del rene, che era della grossezza di un pugno, bene isolato dalle parti circostanti, ma che però nell'interno presentavasi rammollito, e qua e là come spappolato.

Esportato il tumore, la febbre che, come ho detto, non era stata assente nemmeno un giorno toccando pressochè sempre ed oltrepassando spesso i 39°, scomparve o quasi per sette giorni, es-

sendosi in questo periodo di tempo notata soltanto una volta una T. di 38° al retto; successivamente per altri sette giorni le temperature furono normali o leggermente febbrili; ma dopo 15 giorni dalla operazione, trovandosi del resto il malato in condizioni generali relativamente buone, la febbre riprese il solito aire. Sicchè quando il malato non potè più essere illuso nella credenza che la febbre successiva alla operazione fosse dovuta ai reliquati di questa, uscì dalla clinica, e tre mesi dopo ebbimo notizia della sua morte.

Niun dubbio che la febbre in questo caso fosse legata al tumore, e dal succo dell'interno di questo il Fornaca potè isolare lo stesso microorganismo da lui riscontrato nel sangue e nelle urine. Esportato il tumore la febbre cessò per poco, riprendendo però ben presto, a causa della ulteriore diffusione della neoformazione.

Quanto ai reperti batterioscopici, il microrganismo isolato colle colture del sangue, delle urine e della pappa del tumore, pei suoi caratteri si avvicina allo stafilo-cocco albo. La sua tossina presentava proprietà emolitiche, ed una cavia iniettata con 5 cc di coltura morì cachettica dopo due mesi.

5° Ad un quinto gruppo assegnai le febbri di origine sifilitica.

Queste febbri sifilitiche alle quali io accennai, non sono però da confondersi colla febbre sifilitica eruttiva del periodo secondario, e nemmeno colle febbri a tipo distintamente remittente, e colla febbre del reumatismo sifilitico che accompagna gli alti gradi di marasmo sifilitico.

Si manifestano in individui i quali soffrirono di sifilide in un periodo di tempo per lo più lontano, ed hanno per lo più un tipo intermittente quotidiano irregolare, in cui però i massimi della temperatura non sono gran che elevati ; possono e sogliono anzi alternarsi con periodi di apiressia; resistono alla chinina e cedono invece prontamente al joduro di potassio od alla contemporanea somministrazione di questo e dei preparati mercuriali. Anzi, il cedere di esse soltanto alla cura antisifilitica ne costituisce il carattere essenziale.

Talora si riconosce facilmente la natura di queste febbri per la contemporanea comparsa di fatti sifilitici visibili, quali neoformazioni specifiche — gomme, tumori pseudosarcomatosi – talora invece la febbre precede di lunga mano la comparsa dei fatti sifilitici o questi mancano affatto; anzi della febbre invano si cerca la ragione anatomica.

Tali febbri possono durare a lungo; probabilmente esse tengono alla localizzazione del processo negli organi profondi e non accessibili alle nostre indagini. La loro diagnosi — quando per avventura la comparsa di lesioni specialmente ossee non la suffraghino — si fa *ex juvantibus.*

6° Appena accennerò al sesto gruppo da me pure considerato, al gruppo poco determinabile cioè, delle febbri nervose o febbri isteriche, caratterizzate da una grande irregolarità, sia della durata che della altezza della temperatura, la quale raggiungerebbe talora i massimi limiti osservati, sia della incongruenza tra la temperatura ed i suoi effetti sul ricambio e sulla nutrizione, sia ancora dalla irregolare distribuzione del calore nelle diverse parti del corpo, specialmente dalla temperatura delle parti periferiche colle centrali, e che si manifestano in individui che per lo più presentano chiare note di alterazioni funzionali del sistema nervoso; rare negli individui di sesso maschile, più frequenti nelle femmine.

7° L'ultimo gruppo da me considerato, è quello che costituirebbe il gruppo delle febbri nascoste propriamente dette, gruppo numerosissimo il cui numero, coi progressi della batterioscopia, è destinato ad accrescersi sempre più.

Riguarda le batterioemie e setticemie senza localizzazioni, o con localizzazioni assai tardive; processi nei quali non ci è perfettamente noto se la febbre sia sostenuta dai batteri o dai loro prodotti; sebbene, allo stato attuale delle nostre cognizioni, appena potremmo dubitare che le tossinoemie per sè possano manifestare, insieme ad altri effetti più o meno noti delle tossine batteriche, anche la febbre.

È certo ad ogni modo, che, quanto al loro modo di comportarsi, esso, per certi batteri, a seconda delle speciali circostanze nelle quali essi si trovano e di cui non poche ci sono sconosciute, varia assai, come varia a seconda delle specie di animali su cui agiscono. Ed è perciò che, mentre talora determinano peculiari alterazioni dei vari organi, inducono altre volte una infezione generale senza localizzazioni, mentre il sangue può presentarsi più o meno carico del batterio (batterioemia, sepsi, nel senso moderno della parola).

L'esempio più classico di tale modo di comportarsi dei batteri ce lo offre il diplococco pneumonico (pneumococco di Talamon-Fränkel) il quale nel coniglio e nel topolino determina la settice-

mia pura — setticemia salivare e setticemia del topo (Mäusenseptikoemie) — setticemia che ora è risaputo non essere esclusiva di questi e di altri animali, giacchè, sebbene nell'uomo si manifesti piuttosto con forma localizzata quali la pneumonite, la meningite, la endocardite, le artriti ecc., bene spesso ed anzi quasi sempre si appalesa con forma mista, setticoemica e localizzata, ma può anche presentarsi in una forma setticoemica.

E lo stesso può dirsi a riguardo del bacillo del tifo il cui riscontro nel sangue, tanto nel vivo che nel cadavere, senza che in questo se ne siano trovate le abituali localizzazioni, anzi senza che se ne siano trovate localizzazioni, è un fatto più volte acquisito alla patologia umana.

Lo studio di questo gruppo rappresenta la parte veramente attuale della questione sulla quale ho il piacere di riferire; e i fatti che si sono potuti assodare, si devono ai perfezionamenti via via introdottisi nei metodi batterioscopici del sangue. Così per non allontanarmi dagli esempi testè riportati del pneumococco e del bacillo di Eberth, mentre anni addietro la setticemia pneumococcica era ritenuta come un fatto piuttosto raro e per esempio da me e da Belfanti, che fummo tra i primi a studiarla, creduta come quasi esclusiva delle più gravi forme di pneumonite (1) particolarmente di quelle complicate con endocardite e meningite, oggi invece essa vien reputata come un fatto comune, secondo alcuni costante e spesso precedente la localizzazione del processo nel polmone. E lo stesso si dica della setticemia tifosa la quale nel 1890 era ritenuta un fatto così raro che tre casi da me riferitine al Congresso di Berlino e da me supposti in rapporto con la irregolarità del decorso del tifo, incontrarono la incredulità dei colleghi del Congresso; mentre oggidì taluno vorrebbe attribuire alla ricerca del bacillo del tifo nel sangue il valore di un criterio diagnostico precoce; e Lenhartz afferma che la sua presenza nel sangue circolante appartiene al quadro del tifo come quella del plasmodio al quadro della malaria e quella dello spirillo al quadro della febbre ricorrente.

(1). Questa opinione è ancora recentemente sostenuta da un ricercatore molto autorevole, il Prof. Pane (contro Silvestrini e Baduel) — Dott. N. Pane - *Sulla presenza del pneumococco nel sangue* — «R. Medica», 1899.

Se oggigiorno le idee dapprima contradditorie e poco chiare sul valore diagnostico delle osservazioni batteriologiche del sangue anche nel vivo vanno dissipandosi, e se quindi ci troviamo in grado di studiare la clinica delle setticemie, lo dobbiamo ai progressi della tecnica, specialmente per quanto riguarda il metodo di estrazione del sangue e delle sue colture.

Finchè non si operò che su poche goccie di sangue estratto con una piccola incisione dal polpastrello del dito ovvero dal lobulo dell'orecchio, si ottennero risultati nel maggior numero di volte negativi, ovvero i risultati positivi non si poterono registrare se non nei casi nei quali il batterio ricercato nel sangue fosse abbondantissimo. Infatti, sebbene raramente, può avvenire anche nell'uomo quello che si osserva sempre ad esempio nella setticemia salivare del coniglio, che basti per rilevarvi la presenza del microorganismo il semplice esame batteriomicroscopico ; fatto non frequente al certo, ma riscontratosi nella mia clinica anche in un caso di influenza grave, nella setticemia da tetragono ecc. (Belfanti trovava il pneumococco nel coagulo bianco del sangue posto in termostato ; Fornaca su 12 casi di ileotifo riuscì due volte a dimostrare senz'altro scarsi bacilli, identificati poi come bacilli di Eberth, nel sangue raccolto in una provetta, ben defibrinato e messo poi in termostato ed esaminato dopo 12 ore).

Il metodo oggi seguìto di introdurre direttamente l'ago canula nella vena del braccio, mentre garantisce più facilmente delle accidentali inquinazioni per parte della superficie cutanea su cui si raccoglie il poco sangue gemente dalla piccola ferita praticata nel dito o nel lobulo dell'orecchio, può mettere a disposizione del ricercatore una quantità di parecchi cc di sangue, sufficiente per le ricerche. E la proposta di Castellani di coltivare una certa quantità di sangue in una grande quantità di brodo, adottato anche nella mia clinica, dà ottimi risultati.

Questo metodo ha anche il vantaggio di rendere pressochè inutile di estrarre il sangue direttamente dalla milza, pratica questa certamente meno comoda e meno scevra di pericoli, e perciò da riservarsi, secondo me, soltanto in casi eccezionali.

Per ciò che concerne la sviluppo dei varii batteri, le più recenti ricerche ci hanno mostrato come per alcuni di essi lo sviluppo avvenga in modo lentissimo; sicchè la diagnosi della rispettiva

setticemia non si può fare se non in un tempo lungo. E questa lentezza dello sviluppo di alcune specie batteriche, spiega come il risultato di molte ricerche possa essere stato considerato fin qui come negativo, mentre se il giudizio fosse stato meno affrettato, se ne sarebbe potuto registrare uno positivo. Toccherò di nuovo questo fatto a proposito della setticemia melitense.

Così nella clinica delle febbri di nascosta origine trova pure la sua applicazione il metodo fondato sul potere agglutinante dello siero.

Infatti, sebbene per molti batteri il metodo della agglutinazione abbia piuttosto valore come metodo di laboratorio per determinare con assoluta certezza una specie batterica, preparando con ripetute iniezioni negli animali dei sieri di alto valore agglutinante ed assolutamente specifici, ciò nonpertanto, astrazione fatta dal tifo in cui ne è indiscussa e conosciuta anche dai medici la pratica utilità ed applicazione, esso può valere anche in clinica alla identificazione e distinzione di taluni processi; sicchè anche in clinica se ne può fare una estesa e proficua applicazione.

La mercè di tali accorgimenti adunque, riesce possibile al giorno d'oggi al clinico la diagnosi di molti processi settici i quali, prima d'ora, non potevano essere riconosciuti se non dalle loro localizzazioni nei varii organi, ed anche talora soltanto all'autopsia.

Nel suo citato trattato delle malattie settiche il Lenhartz potè descrivere partitamente: la streptomicosi, la stafilomicosi, la pneumomicosi da pneumococco di Talamon-Frankel, la pneumomicosi da pneumococco di Friedländer, la colisepsi, la gonosepsi, da diplococco intracellulare di Weichselbaum, da tifo, da piocianeo, da tetragono e dal gruppo dei protei, e da bacillo gassoso.

In questa trattazione egli ebbe di mira però specialmente le sepsi da lui chiamate metastatizzanti, le quali quindi si accompagnano a lesioni più o meno estese dei varii organi, lesioni che il clinico può riconoscere dalla particolare sintomatologia che ne deriva avanti che lo esame batterioscopico dei punti malati o del sangue gliene abbia rivelata la vera natura.

Per attenerci strettamente all'argomento che forma oggetto di questa relazione, converrebbe indagare se le singole sepsi, indipendentemente dalla grossolana ed apparente alterazione negli organi, presenti nna propria sintomatologia capace di permettere di identificarle.

E poichè sappiamo che la febbre ne è la più comune manifestazione, noi dovremmo domandarci se esistono tipi di febbre speciali ai singoli processi settici?

Dobbiamo anzitutto notare che non crediamo che coi processi settici testè nominati sia esaurita la serie delle setticemie e tanto meno poi delle batterioemie conosciute e rilevabili cogli odierni metodi di indagine durante la vita. Basti accennare alla febbre melitense, alla pretesa batterioemia tubercolare, alla batterioemia da B. di Pfeiffer, per tacere di altre, delle quali alcune per la prima volta da taluno dei Colleghi qui presenti descritte, e che qui non saprei ricordare, come che ancora non sufficientemente penetrate nel dominio comune. Ed è troppo ovvio di prevedere che la serie debba farsi in avvenire sempre più numerosa mercè il sempre maggiore perfezionarsi dei metodi di indagine; ad es.: del che valga ancora la setticemia melitense, non ha guari acquisita alla clinica.

Ma vuolsi notare che tali setticemie possono presentare un decorso più o meno acuto, più o meno cronico, che vale a modificarne le manifestazioni, il tipo della febbre compreso. Sono note infatti le forme anemizzanti di talune setticemie, ad esempio da coli, le cachettiche di molte tossinonemie e le forme croniche di sepsi streptococciche e stafilococciche con risveglio di fenomeni acuti anche dopo molti anni. Così alcune forme di sepsi stafilococcica cronica sono segnalate, secondo Lenhartz, da un decorso subdolo nel quale per mesi non si manifestano che passeggeri rialzi della temperatura e in cui, per la progrediente cachessia, si origina un quadro che ingenera piuttosto il sospetto di una neoformazione maligna anzichè di una infezione subacuta o cronica.

Purtroppo per ciò che concerne la febbre e il suo tipo nelle singole setticemie, le nostre conoscenze sono troppo scarse per poterne fare una diretta applicazione alla diagnosi del processo.

Perocchè non ci è abbastanza noto quanta parte nella produzione dei fenomeni morbosi generali e particolarmente della febbre, abbiano i batterî e le loro tossine, qnanta la loro qualità e quantità, quanta le alterazioni degli organi nei quali essi batteri si fissano.

Noi sappiamo, ad es.. che la setticemia streptococcica ha piuttosto tendenza a produrre le febbri a tipo accessionale, mentre la pneumococcica, la tifosa e la tubercolare acuta l'hanno piuttosto

a produrre i tipi di febbre continua e remittente. Ma mentre ci è noto, ad esempio, che nella malaria l'accesso con invasione di freddo è legato ad una delle fasi di sviluppo del plasmodio, non sappiamo ancora renderci ragione degli accessi febbrili a tipo intermittente, irregolare, delle comuni piemie e di altre setticoemie. E che la forma febbrile non sia, come nella malaria, legata alla qualità del batterio, bensì forse alle sue localizzazioni, ce lo dice il decorso febbrile nella risipola dove pure l'agente febbrile essendo lo streptococco, il tipo della febbre anzichè accessionale è piuttosto continuo remittente.

Già il tentativo di mettere in rapporto il decorso della temperatura con la natura dell'agente infettivo venne fatto da Koch, da Petruschky ed altri. Secondo Lenhartz si potrebbe dire che:

1° Nella sepsi streptococcica pura esiste la tendenza alle temperature irregolarmente intermittenti con oscillazioni moderate; sono però frequenti le eccezioni, innestandosi cioè periodi irregolari di uno o più giorni, con temperature remittenti. Però non si osserva nemmeno raramente una distinta « continua » che può durare per tutto il decorso della malattia o aggiungersi ad un precedente tipo irregolarmente intermittente o remittente. Secondo questo A. la continua schietta in una infezione streptococcica pura, accennerebbe ad una speciale gravità.

Un caso di streptococcemia da angina in una ragazza sedicenne osservatasi quest'anno in clinica, che per brevità non espongo, conferma quest'ultimo comma;

2° Le micosi stafilococciche sono accompagnate nella maggior parte dei casi da febbre leggermente remittente o continua. Eccezionalmente possono manifestarsi con temperature schiettamente intermittenti;

3° Lo stesso vale per le pneumomicosi;

4° Le malattie settiche prodotte dal bacterium coli e dal gonococco di Neisser decorrono per lo più con temperature intermittenti, nelle quali predomina la tendenza ai bruschi rialzi;

5° Le infezioni miste nelle quali partecipa lo streptococco col bacterium coli o con altri batterî saprofitici, inducono parimenti gravi forme di febbre a tipo intermittente.

Ma per quanto dal punto di vista della clinica sia desiderabile di poter conoscere i tipi di febbre peculiari alle singole setticemie, io credo che una loro classificazione al giorno d'oggi sia ancora in-

tempestiva, in quantochè - almeno per alcune di queste, - il tipo della febbre, più che alla qualità del batterio, tiene piuttosto alla sua localizzazione negli organi. Sembra infatti che le localizzazioni nell'endocardio e nel pericardio determinino ad esempio in prevalenza i tipi accessionali con bruschi rialzi della temperatura, mentre noi osserviamo più facilmente i tipi continui e remittenti, ovvero i tipi intermittenti con piccole elevazioni, nelle forme croniche più generalizzate, e specialmente nelle forme infettive dove una vera e propria localizzazione non è rilevabile, anche se - come, ad esempio, nelle stafilococcoemie croniche - la infezione proceda da un unico focolaio più o meno facilmente riconoscibile. Certo è che ad esempio nel tifo tubercolare, nelle diplococcemie semplici, quando le localizzazioni mancano ancora o sono scarse, osserviamo piuttosto i tipi continui e remittenti, mentre nelle setticoemie puerperali con numerosi ascessi metastatici, nelle endocarditi ulcerose di qualunque natura esse siano, nelle setticoemie miste da caverne polmonari, osserviamo di prevalenza il tipo accessionale.

Ma, ripeto, le eccezioni sono tali e tante, che il valore semiologico del tipo della febbre nel senso cennato, riesce molto scarso.

Abbiamo veduto come il Lenhartz abbia anche tentato di assegnare un tipo di febbre alle setticoemie miste, particolarmente a quelle alle quali partecipa lo streptococco col batterio del colon o con altri batterî saprofitici. Facendo le mie riserve intorno ai tipi febbrili che da tali forme miste possono derivare, deve farsi notare come tali processi misti rappresentino una parte importantissima nel determinare quelle febbri che abbiamo chiamate « di origine nascosta ».

Nella comunicazione sovra questo argomento da me fatta al Congresso nello scorso annno, io considerai un 7° gruppo, costituito da quelle febbri che precedono o susseguono la localizzazione di un processo infettivo conosciuto, sia che queste siano dovute allo stesso batterio, ovvero ad un altro o a parecchi - infezioni miste - polimicrobiche - e che i batterii di diversa specie agiscano contemporaneamente, - infezioni miste nel senso stretto della parola - o successivamente.

Il prof. Fornaca, il quale si è particolarmente occupato nella mia clinica dello studio delle varie setticemie, che nello scorso anno pub-

blicò interessanti osservazioni di stafilococcoemie da stafilococco aureo ed albo e di tetragonoemie, illustrò quest'anno altri casi interessanti di setticemie miste aggiuntesi ad una infezione tifosa, e nei quali la nuova infezione determina una forma febbrile simulante la ricaduta del tifo. Egli col titolo di « setticemie secondarie nell'ileotifo e ricadute pseudotifiche » illustrò casi di stafilococcoemia, streptococcoemia, diplococcoemia, osservati in individui affetti o convalescenti di tifo, in alcuni dei quali il nuovo batterio era concomitante nel sangue del bacillo di Eberth, mentre in altri il batterio nuovo si potè riscontrare sol quando già il batterio del tifo era scomparso. Il Fornaca, richiamando l'attenzione su queste forme febbrili che simulano le recidive del tifo e che sono dovute ad una novella infezione, giustamente le intitolava pseudo ricadute tifiche o ricadute pseudotifiche.

Eccovene un caso interessante studiato nell'anno scolastico scorso nella clinica in una ragazza:

In un primo periodo della malattia (tifo) esistendo fenomeni di meningismo, si isola il bacillo eberthiano dal sangue, dall'orina. dalle feci, dal liquido cerebrospinale. In un secondo periodo si sviluppa una pneumonite, ed alla tifoemia si associa una diplococcoemia. Più tardi numerosi ascessi estesi a molte parti dcl corpo: stafilococco dorato nel pus e nel sangue.

Associazioni microbiche nel tifo sono già state osservate del resto per lo streptococco da Vincent, Karlinsky, Fränkel, Bonardi, Netter, Wassermann, Pennato; per lo stafilococco dallo stesso Vincent, e per il diplococco da Lerroux e Loraine e da altri.

Il comparire di accessi di febbre intermittente al declinare della febbre nel tifo era cosa nota ai vecchi, i quali però bene spesso confusero gli accessi di febbre malarica colla forma spiccatamente intermittente che la febbre assume nell'ultimo periodo del tito. Oggi possiamo facilmente distinguere colla ricerca del plasmodio un fatto dall'altro. Più interessante è invece il caso di una donna già sifilitica che in convalescenza di tifo è ripresa dalla febbre a tipo remittente, condizioni generali buone, milza ingrossata, febbre fra 38° e 38,5°, esame del sangue negativo. La febbre dura da 15 giorni. Pochi grammi di joduro potassico la dissipano prontamente in tre giorni.

Così già nella mia pubblicazione dello scorso anno riportai, a proposito di questo argomento, casi pubblicati nella mia clinica dallo

stesso Fornaca e da Ceconi, in uno dei quali fu potuto addimostrare la diplococcoemia sei giorni prima che si manifestassero i fenomeni della localizzazione polmonare, e in un altro dei quali invece, avvenuta la crisi e la risoluzione nel polmone, si riaccese una febbre continua a tipo leggermente remittente, legata alla diplococcoemia. Questo fatto della diplococcoemia residuante da o dopo una localizzazione già risolta, è più frequente; e basterà citare le mie antiche osservazioni sulla comparsa della meningite dopo avvenuta la risoluzione nel polmone, ma sopratutto le molteplici osservazioni di Silvestrini e di Baduel. Esso però deve essere abbastanza frequente anche in altri processi batterici, onde si possono spiegare alcune febbri più o meno, e talora assai lungamente protratte dopo che si mostrano risolti i processi locali. Allo stesso genere di fatti può collegarsi la batteriuria la quale può continuarsi talora per lungo tempo dopo che il processo tifoso è stato superato e l'individuo può considerarsi convalescente. Altre volte invece i batteri penetrano nel sangue ad intervalli anche lunghi, determinando così quelle forme di febbri croniche che possono durare per anni. appunto con intervalli anche lunghi di apiressia e con intercorrente benessere del paziente. Si costituiscono di tal modo dei quadri clinici di febbri irregolarmente ricorrenti assomigliabili per le alternative di apiressia e di febbre, se non per la durata del processo e dei singoli periodi, alle febbri ricorrenti della pseudoleucemia.

Per quanto concerne l'importanza delle febbri di origine nascosta in genere, si comprende che dessa è molto diversa a seconda della qualità del batterio non solo, ma anche e sopratutto della sua localizzazione. E già dissi come la batterioemia semplice origini febbri di carattere piuttosto continuo e remittente, ovvero febbri intermittenti senza bruschi rialzi della temperatura. Ora si sa che le febbri continue e remittenti, in termini generali, hanno una gravità minore delle febbri a tipo accessionale con ingruenza dell'accesso con brivido. Ma se da una parte noi ci incontriamo con forme che si possono ascrivere alle più gravi quali, ad esempio, le sepsi emorragiche, alcune forme di dermatomiosite ecc., è però degno di nota il fatto che altre - malgrado la febbre sia elevata e duri a lungo, due, tre, ed anche sei mesi e più - decorrono con relativa euforia del paziente, che ha appetito, vuol alzarsi dal letto, e si crede poco malato o guarito. Molte delle forme di stafilococcoemia, diplococcoemia, tetra-

gonoemia, descritte da Fornaca presentarono questo carattere benigno, e finirono in guarigione senza che siansi potuti rilevare patimenti gravi degli organi. In alcune di esse soltanto la milza ed il fegato sembrano specialmente risentire l'influenza del processo, manifestando un aumento di volume. In un caso di batterioemia da tetragono descritto nella mia clinica, il fegato tumefatto e dolente presentava quella forma che io descrissi sotto il titolo di « fegato infettivo simulante l'ascesso » ed anzi in quel caso appunto la sintomatologia dello ascesso epatico tanto si imponeva da determinarci alla esplorazione del fegato con la laparotomia per la ricerca dell'ascesso, che non fu rinvenuto; mentre poi l'ammalato spontaneamente si condusse a guarigione.

Fin dallo scorso anno, in Padova, ricordai come Concato, colpito dalla benignità di alcuni processi febbrili di lungo decorso senza localizzazioni, aveva descritto una forma di febbre continua che egli chiamava « semplice » con decorso benigno. Certo a quell'epoca andarono confusi sotto questa denominazione molti casi di tifo leggero che col progresso del nostro arsenale diagnostico, e specialmente colla batterioscopia del sangue, delle feci e delle urine e colla ricerca del fenomeno della agglutinazione si sarebbero potuti riconoscere. Ma questi metodi ci insegnarono anche ad essere meno corrivi nella diagnosi di febbre tifoide innanzi a quadri febbrili non accompagnati dai fenomeni patognomonici del tifo, e di origine non chiara.

Per ciò che riguarda la eziologia di tali febbri, rispettivamente il loro punto di partenza, parmi che essi risultino abbastanza da qnanto sono andato esponendo; mentre per ciò che riguarda il punto d'ingresso delle infezioni in genere, ci è noto come esso si trovi precipuamente nella pelle e nelle mucose; fra le quali le mucose delle vie digerenti e respiratoria, delle vie orinarie e delle vie genitali hanno il sopravvento; e troppo mi dilungherei esorbitando dal campo prescrittomi se le volessi particolarmente indagare.

Così quanto alla terapia accennerò appena come la chinina riesca per solito impotente a prevenire gli accessi febbrili; sebbene occorra qua e là qualche caso nel quale siasi riuscito, con la chinina somministrata per via ipodermica, a sospendere per alcun tempo il decorso febbrile; ed in casi ancor più rari di diplococcoemia la febbre, dopo tale medicazione, sia definitivamente scomparsa. Lo stesso dicasi delle iniezioni endovenose di bicloruro di mercurio, che solo in

qualche raro caso sembrano essere riuscite efficaci, ad esempio in un caso di tetragonoemia osservatosi nella mia clinica, e già più volte citato. Qualche buon risultato parve di ottenere talora dalle applicazioni esterne ed endovenose di collargolo. Risultati evidenti, ma truppo spesso passeggeri, si ebbero dall'uso interno ed ipodermico del bleu di metile; e nelle febbri pseudoleucemiche trovai più volte efficace la berberina. La somministrazione della chinina stessa e degli altri numerosi antipiretici, come anche la enteroclisi e la ipodermolisi, non hanno che un valore curativo sintomatico.

L'avvenire della terapia in queste forme di setticoemia sta probabilmente nelle vaccinazioni colle colture dei rlspettivi batteri attenuate, e con le iniezioni endovenose di sieri specifici, ma personalmente mi mancano esperienze al riguardo.

Ed ora avrei a rigor di termini finito il mio compito se, avendo avuto nel corso di questa relazione più volte occasione di accennarle, non paressemi opportuno di aggiungere, quasi a mo' d'appendice, qualche parola intorno a due forme di battericoemia che, non essendo abitualmente prese in considerazione, meritano qui una menzione particolare. Intendo alludere alla batterioemia tubercolare ed alla febbre melitense.

Già nella mia comunicazione dello scorso anno, e più volte ora, toccai del tifo tubercolare di cui, secondo Landouzy, esisterebbero due forme distinte l'una dall'altra per la maggiore o minore acutezza; e ricordai come in queste forme la febbre possa durare a lungo senza riscontrabili localizzazioni, e come l'ammalato possa apparire guarito e conservarsi anche per lungo periodo di tempo in apparente stato di salute, in modo da lasciare anche al medico la convinzione che sia stato affetto da tifo e che l'abbia superato.

In un articolo recentissimo sulla « bacillemia tubercolare » Jousset osserva che la storia batteriologica di questa varietà di setticemia, si riduce a qualche fatto isolato, e la storia clinica a delle ipotesi.

Per lo più secondaria, particolarmente nella tubercolosi acuta dove la si riscontra con grande facilità, essa è anche eccezionalmente primitiva, ossia isolata, e può, secondo l'A., realizzare una sorta di entità morbosa, avente diritto all'autonomia clinica, e nella quale la setticemia costituisce tutta la malattia.

Sebbene la primitività non sia che apparente, e si debba presumere che il più sovente esista qualche apertura in un focolaio latente, dal punto di vista clinico, l'epiteto di primitivo resta vero. Jousset dice di averne osservati tre casi diagnosticati in vita coll'esame del sangue e in uno, studiato anche alla autopsia, fu riscontrata la integrità polmonare, e la localizzazione delle lesioni al solo sistema vascolare.

La febbre nella bacillemia non avrebbe secondo lui nulla di caratteristico; coinciderebbero colla bacillemia i tipi continui ed elevati irregolari. Sebbene la milza ed il fegato, ma sopratutto la milza, si presentino di regola ingrossati, il sintomo caratteristico sarebbe la presenza di albumina nelle orine. Però ogni volta che, coincidenti con la bacillemia si sarebbero trovati segni ricordanti la febbre tifoide, si sarebbero trovate all'autopsia lesioni granulari generalizzate, specialmente in corrispondenza del peritoneo. Laonde il tifo tubercolare che Landouzy riferisce alle tossine tubercolari, dovrebbe, secondo Jousset, riferirsi piuttosto ad una forma acuta granulare.

La pubblicazione di Jousset è troppo recente per poterne dare un giudizio fondato sulla riprova de' fatti da lui annunciati. Quanto alla importanza che egli ascrive alla albuminuria come sintoma della bacillemia, posso dire soltanto che, come già rilevai parecchi anni fa al Congresso per la tubercolosi tenutosi in Napoli, l'albuminaria è un sintomo precoce di alto valore di questo processo, e che appartiene perciò alla sua sindrome premonitoria. Se poi anche in questo periodo precoce si possa già osservare la bacillemia è quanto non si può dire senza la scorta dei fatti. Certo è che in questo periodo si osservano anche facilmente quelle forme di pseudo reumatismo tubercolare, sul quale io ed il collega Grocco siamo stati primi a richiamare l'attenzione, e che Jousset trova pure come frequente espressione della bacillemia.

Lascio anche impregiudicata la questione se, come afferma il Jousset, quando con la bacillemia coincidono segni ricordanti la febbre tifoide si trovino lesioni granulari localizzate specialmente al peritoneo, limitandomi ad osservare che, sebbene come in moltissimi casi da me osservati, estinta la febbre, al tifo tubercolare susseguono fenomeni più o meno limitati di infiltrazione, non mancano i casi nei quali cessata la febbre, nulla appare e il malato guarisce, conservandosi poi per un lungo tempo in buona salute. Usando del

metodo proposto da Jousset e degli altri perfezionamenti della tecnica per la ricerca dei bacilli tubercolari nel sangue e dei loro prodotti, mentre si potrà dirimere la questione, si potrà assodare se, come già pensava il Koch, in questi casi acuti si produca una salvatrice immunizzazione.

Per ultimo Vi chiedo il permesso di intrattenervi brevissimamente sovra un processo che, almeno da noi dell'alta Italia, forse troppo poco considerato e pochissimo conosciuto, scevro quasi sempre da localizzazioni, si presenta bene spesso con un unico sintoma: la febbre irregolare.

Ai Colleghi del mezzogiorno parrà forse ardito che io mi arroghi di parlare della febbre mediterranea.

Pure ei mi sembra che tanto si compenetri con l'argomento di questa relazione, e sia di tale attualità, che il non toccarlo anche brevissimamente, sarebbe una inescusabile omissione. Infatti il sintoma caratteristico ne è la febbre prolungata, per lo più irregolare, il sintoma patognomonico la presenza del *micrococcus melitensis*.

Confusa una volta col tifo e colla febbre da malaria, le ricerche batteriologiche recenti di Bruce, Hugues, Gipps, Wright, ne stabilirono la specificità; e un considerevole contributo alla conoscenza di questo processo vi portava recentissimamente il compianto Carbone che non ha guari soccombeva vittima di questo studio.

Hugues e Traversa cercarono di designare i tipi della febbre con cui esso si manifesta. Così Hugues distingue una febbre a tipo fulmineo, da lui chiamata maligna, una febbre con ondulazioni, da lui detta fluttuante, ed un tipo intermittente.

Secondo Traversa, le forme cliniche febbrili più importanti e più comuni da osservarsi sono:

1° Forma continua remittente con periodo di intermittenza finale.

2° Forma continuo-remittente con periodo di intermittenza iniziale e finale.

3° Forma continuoremittente ondulante, di cui si distingue:

La forma continuoremittente periodicamente ondulante e la forma continuoremittente ondulante periodicamente intermittente.

4° Sonvi – sempre secondo il Traversa – casi in cui il decorso termico, anzichè da una sola esacerbazione termica, è invece caratterizzata da molteplici aumenti di temperatura durante le 24 ore.

D'ordinario i rialzi di temperatura sono due: l'uno dalle 8 alle 11, l'altro dalle 15 alle 19; quindi si ha remissione, che è sempre incompleta. Altre volte gli aumenti termici cotidiani sono tre e in sette casi vide fin quattro aumenti termici giornalieri.

Sono, secondo lui, rari i casi nei quali la febbre mantiene il tipo intermittente per tutta la durata della malattia; come sono rari i casi nei quali la febbre mantiene un tipo nettamente irregolare.

Si vede adunque che, ad eccezione delle forme di febbre da Hugues dette fluttuanti e da Traversa chiamate ondulanti, le curve febbrili non presentano dati abbastanza caratteristici per poter riconoscere la malattia la quale, bene spesso, non presenta altri sintomi generali e locali abbastanza caratteristici per farcela diagnosticare. Imperocchè i sudori e i dolori lombari ai quali frequentemente si accompagna, sono troppo comuni ad altri processi febbrili, come, ad esempio, la influenza; ed anche la lunga durata della febbre, di mesi e perfino di anni (nel caso comunicato da Neusser al Congresso di Viesbaden del 1900 gli accessi ricorrenti di febbre con intervalli di varia durata datavano da otto anni) nulla ha di veramente caratteristico. L'unico segno certo è la presenza del bacillo di Bruce nel sangue della milza e della circolazione generale e neile urine.

Sebbene taluno asseveri che il batterio di Bruce non si osservi, o si osservi soltanto in piccola quantità nel circolo generale - tanto che anche il Traversa non parla, almeno negli articoli sulla febbre mediterranea da lui gentilmente inviatimi, che di risultati positivi ottenuti anche in vita dal sangue estratto dalla milza, e nemmeno vi accenni il Neusser - nell' unico caso in cui io ebbi occasione di osservare con certezza assoluta questa malattia insieme al mio antico assistente il prof. Belfanti, il sangue preso in quantità di 5 o 6 cent. c. dalla vena basilica, si trovò ricco del microrganismo e di 6 tubi di agar agar seminati, 5 furono positivi. (La ricerca venne fatta da Belfanti). Anche Gnudi recentemente alla clinica di Bologna ottenne dalla vena del braccio e dall'urina un germe, pei caratteri morfologici e colturali, molto simile al Bruce.

Il microrganismo che è piccolissimo, misurando appena tre decimi di micromillimetro, si presenta isolato ed appajato, talvolta a quattro a quattro, mai in catene lunghe; si colora facilmente coi co-

lori acquosi di anilina, ed il substrato migliore per coltivarlo - è l'agar agar peptonizzato all'1-1, 1/2 per cento. Compare talora assai tardivamente, come già ebbi a notare, generalmente dopo 5 o 6 giorni, in forma di goccioline piccolissime trasparenti. È patogeno per il coniglio, e le lesioni speciali che in questo si determinano, sono state non ha guari studiate dal compianto Carbone che, fatalmente, contrasse in questo studio l'infezione che lo trasse alla tomba con tanta jattura per la scienza italiana. Della infezione contratta in laboratorio già si conoscono altri esempi, non però così tragici, come ad esempio, quello pubblicato da Bird e Lamb e riferito da Neusser.

Altro sintoma al quale taluno, come ad esempio Traversa e Neusser, dà un valore grandissimo per la diagnosi del processo, è l'agglutinazione; secondo Wright, che la dimostrò pel primo, più sensibile per il micrococco melitense che per il bacillo del tifo, osservazioni confermate da Bird e Lamb, i quali vogliono anzi dare al fenomeno anche un valore pronostico, e da Neusser nel suo caso testè citato, nel quale ottenne una pronta agglutinazione del melitense in una diluzione all'1 per mille.

In una malattia che è squisitamente polimorfa, decorrendo ora acuta in una o poche settimane, ora cronica per molti mesi, per anni e persino per molti anni, con febbre ora remittente, ora intermittente, ora a forma accessionale con brividi, ora ricorrente, in modo da simulare malattie svariate, si comprende la grande importanza della sierodiagnosi. Senonchè non mancano i contradittori. Kornich, affatto di recente, critica le conclusioni circa il valore della sierodiagnosi di Writght, Kretz, Berset-Smith ecc, perchè non si sarebbero fatte sufficienti comparazioni coi sieri normali nei luoghi dove non esiste la febbre, potendo l'agglutinazione durare molti anni in coloro che superarono la malattia nei luoghi dove essa è endemica.

Le conclusioni di Kornich sono le seguenti:

I sieri di animali normali non hanno alcuna influenza sulla agglutinazione del micrococco melitense.

Taluni sieri di uomo normale lo agglutinano anche in diluzione di 1:500, e ciò in Germania dove la febbre di Malta non è conosciuta.

Alcune razze di *micrococcus melitensis* si lasciano agglutinare molto facilmente, onde la sierodiagnosi vuol essere fatta usando uno stipite di cultura che siasi già provato essere poco sensibile ai sieri umani normali.

Malgrado le critiche di Kornich e tenendo conto delle sue osservazioni ed esperienze, resta sempre confermato il valore di questa prova quando la agglutinazione avviene in individui che non furono antecedentemente attaccati dalla malattia, in una diluzione di 1:1000. Nel caso (mortale) da me osservato con Belfanti, il fenomeno della agglutinazione ricercato 10 giorni avanti la morte, avvenne nella diluzione di 1:2000. In questo caso, come dissi, anche la ricerca del microrganismo nel sangue circolante, riuscì positiva.

Non dispongo di altre ricerche in questo indirizzo e mi propongo di farle. Nè sono alieno dal credere che, anche fra noi, qualche caso di febbre di origine oscura potrà per queste essere riferito alla febbre mediterranea. Ad ogni modo la osservazione personale di cui dispongo, conferma la presenza del *melitensis* nel sangue circolante, e dimostra che non si può dividere l'opinione di chi nega che l'ingresso della malattia possa avvenire per mezzo della puntura di insetti per la cute, perchè il melitense non si trova nel sangue circolante.

Io ho così esaurito, come meglio ho potuto, il compito che gli ordinatori del Congresso vollero affidarmi.

Spero di avere, se non altro, dimostrata la necessità che incombe ai medici di conoscere questi fatti e di applicare per quanto è loro possibile, ricorrendo agli opportuni laboratori, questi metodi d'indagine nei quali è riposto, non soltanto l'avvenire della patologia, ma anche quello della razionale terapia. (*Applausi*)
